

MUTACIJA IDH – NOVA TERAPEVTSKA TARČA ZA ZDRAVLJENJE TUMORJEV PREBAVIL IN MOŽGANSKIH TUMORJEV

doc. dr. Tanja Mesti, dr. med.^{1,2}

¹Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Povzetek

Eno od najbolj pomembnih molekularnih odkritij na področju gliomov je prišlo leta 2008. To je bila identifikacija mutacij v genih *IDH1/IDH2*, kar je spremenilo nadaljnjo klasifikacijo nevroglijskih tumorjev. Leta 2016 je v klasifikaciji Svetovne zdravstvene organizacije (SZO, angl. WHO) prišlo do revizije gliomov stopnje II in III glede na molekularne lastnosti, zato so bili glioblastomi razdeljeni v tri skupine glede na prisotnost mutacije izocitrat dehidrogenaze (*IDH1/2*) in/ali kodelecije ročice kromosoma 1p/19q. Razvrstitev SZO iz leta 2021 je zmanjšala število več kot 15 entitet difuznih gliomov odraslega tipa, navedenih v posodobitvi iz leta 2016, na 3 tipe z boljšo biologijo in prognozo: astrocitom, *IDH*-mutiran (stopnje 2-4 po SZO); oligodendrogliom, *IDH*-mutiran in kodelecija ročice kromosoma 1p/19q (SZO stopnje 2 in 3); ter glioblastom, divji tip *IDH* (SZO stopnja 4). Glavne spremembe vključujejo omejitev diagnoze glioblastoma samo na tumorje, ki so divjega tipa *IDH*; prerazvrstitev tumorjev, predhodno diagnosticiranih kot glioblastomi z mutacijo *IDH*, kot astrocitomi z mutacijo *IDH*, stopnja 4; in zahteva po prisotnosti *IDH*-mutacij za razvrstitev tumorjev kot astrocitomov ali oligodendrogliomov.

Od odkritja pomena mutacij izocitrat dehidrogenaze (*IDH*) v patogenezi in prognozi difuznih gliomov se odločitve o zdravljenju obravnavajo ločeno za *IDH*-mutirane gliome od ostalih. Potekajo raziskave o zdravljenju z zaviralci *IDH*-mutacij, med katerimi imata ivosidenib in vorasidenib že pozitivne rezultate. Ključne besede: *IDH*-mutacija, difuzni gliomi, zaviralci *IDH1/IDH2*, ivosidenib, vorasidenib

Uvod

Eno od najbolj pomembnih molekularnih odkritij na področju gliomov je prišlo leta 2008. To je bila identifikacija mutacij v genih *IDH1/IDH2*, kar je spremenilo nadaljnjo klasifikacijo nevroglijskih tumorjev. Leta 2016 je v klasifikaciji Svetovne zdravstvene organizacije (SZO, angl. WHO) prišlo do revizije gliomov stopnje II in III glede na molekularne lastnosti, zato so bili glioblastomi razdeljeni v tri skupine glede na prisotnost mutacije izocitrat dehidrogenaze (*IDH1/2*) in/ali kodelecije ročice kromosoma 1p/19q. Razvrstitev SZO iz leta 2021 zmanjša število več kot 15 entitet difuznih gliomov odraslega tipa, navedenih v posodobitvi iz leta 2016, na 3 tipe z boljšo biologijo in prognozo: astroцитom, *IDH*-mutiran (stopnje 2-4 po SZO); oligodendrogliom, *IDH*-mutiran in kodelecija ročice kromosoma 1p/19q (SZO stopnje 2 in 3); ter glioblastom, divji tip *IDH* (SZO stopnja 4). Glavne spremembe vključujejo omejitve diagnoze glioblastoma samo na tumorje, ki so divjega tipa *IDH*; prerazvrstitev tumorjev, predhodno diagnosticiranih kot glioblastomi z mutacijo *IDH*, kot astroцитomi z mutacijo *IDH*, stopnja 4; in zahteva po prisotnosti *IDH*-mutacij za razvrstitev tumorjev kot astroцитomov ali oligodendrogliomov. Gliomi z mutacijo izocitrat dehidrogenaze (*IDH*) so posebna vrsta primarnih možganskih tumorjev z edinstvenimi značilnostmi, prognozo, potekom in izidi zdravljenja.

Mutacija *IDH*

Izocitrat dehidrogenazna (*IDH*) družina vključuje tri izooblike: *IDH1*, *IDH2* in *IDH3*. Vse tri izooblike sodelujejo pri Krebsovem ciklusu, tako da katalizirajo oksidativno dekarboksilacijo izocitrata, in nastane α -ketoglutarat. Mutacije *IDH*, ki se pojavijo zgodaj v onkogenezi glioma, vodijo do kopičenja onkometabolita D-2-hidroksiglutarata (2-HG), ki je povezan s presnovno in epigenetsko disregulacijo, kar vodi v inhibicijo normalne celične diferenciacije in hipermetilacije in s tem v razvoj difuznega glioma.

Mutacije *IDH* so povezane z boljšimi rezultati pri gliomih nižje stopnje, vendar tudi pri gliomih visoke stopnje. Mediana celotnega preživetja za bolnike z *IDH*-mutiranim astroцитomom, WHO stopnje 3 (prej znan kot anaplastični astroцитom), je 65 mesecev v primerjavi z 20 meseci za divji tip *IDH*.

Zaviralci IDH

Leta 2013 so raziskovalci objavili predklinične podatke o prototipu zaviralca mIDH1, ki je zaviral tako biokemično kot celično proizvodnjo 2-HG. Študije *in vivo* so pokazale, da zaviranje 2-HG oslabi rast IDH-mutiranih celic glioma in indukcijo nevroglijske diferenciacije.

Prva zaviralca IDH sta bila ivosidenib (zaviralec mIDH1) in enasidenib (zaviralec mIDH2), razvita in testirana pri bolnikih s hematološkimi malignostmi z mutacijami IDH, kot je akutna mieloična levkemija (AML). Ameriška Uprava za hrano in zdravila (FDA) je odobrila ti zdravili za omenjeno indikacijo. Nedavno je olutasidenib pridobil regulativno odobritev tudi pri ponavljajoči se AML.

Vlogo zaviralcev IDH pri zdravljenju gliomov pa se še vedno raziskuje. Dve študiji faze I, ki sta ocenjevali ivosidenib (zaviralec mIDH1) in vorasidenib (zaviralec mIDH1/2) pri 66 oziroma 93 bolnikih, sta poročali o benignem varnostnem profilu. Rezultati so pokazali, da so imeli bolniki, zdravljeni z ivosidenibom, dolgotrajno stabilno bolezen in zmanjšano rast pri gliomih, ki kontrasta ne kopičijo (angl. non-enhancing), medtem ko je vorasidenib pokazal skupno stopnjo odziva 18 % pri gliomih, ki kontrasta ne kopičijo. Druga nedavna študija faze 1b/2 je testirala olutasidenib, selektivni zaviralec mIDH1, na 26 bolnikih s ponavljajočimi se gliomi mIDH1 (večinoma povečanimi tumorji), in poročala o prenašanju zdravila ter preliminarni klinični aktivnosti v skupini bolnikov, ki so bili predhodno intenzivno zdravljeni.

Trenutno potekata dve študiji faze 3, vorasidenib v primerjavi s placebom pri bolnikih z rezidualnimi ali ponavljajočimi se IDH-mutiranimi gliomi stopnje 2 ali 3 (NCT04164901) in študija DS-1001 pri bolnikih z gliomi stopnje 2 po SZO z mutacijo IDH1, ki še niso bili zdravljeni s kemoterapijo in radioterapijo (NCT04458272). Te klinične študije lahko pomagajo razjasniti natančno vlogo teh terapij pri zdravljenju IDH-mutiranih gliomov in optimalen čas za terapijo.

Zaključek

Odkritje mutacij IDH je pripeljalo do pomembnega napredka v nevroonkologiji, v smislu klasifikacije in prognoze glioma ter potencialnih novih terapevtskih pristopov za te tumorje. Trenutne smernice za zdravljenje gliomov z mutacijo IDH temeljijo na študijah, izvedenih pred ero molekularne biologije, in priporočajo kirurško resekcijo, obsevanje in kemoterapijo z različnim časom zdravljenja in izbiro kemoterapije med različnimi stopnjami glioma in na podlagi dodatnih molekularnih sprememb. Področje nevroonkologije, tako kot na splošno onkologija, se premika k bolj prilagojenemu pristopu v strategijah terapije, vključno z

zaviranjem mutacij IDH z zaviralci mIDH. Študije, ki potekajo, bodo pomagale razjasniti vlogo zaviralcev IDH pri zdravljenju mIDH-gliomov z boljšim razumevanjem njihove koristi za preživetje in dolgoročne toksičnosti, ter nato vplivale na spremembo obstoječih smernic.

Literatura

1. Figarella-Branger D, Colin C, Coulibaly B, Quilichini B, Maues De Paula A, et al. Classification histologique et moléculaire des gliomes [Histological and molecular classification of gliomas]. *Rev Neurol (Paris)*. 2008 Jun-Jul;164(6-7):505-15. French. doi: 10.1016/j.neurol.2008.03.011. Epub 2008 Jun 10. PMID: 18565348.
2. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016 Jun;131(6):803-20. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1. Epub 2016 May 9. PMID: 27157931.
3. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol*. 2021 Aug 2;23(8):1231-1251. doi: 10.1093/neuonc/noab106. PMID: 34185076; PMCID: PMC8328013.
4. Yen KE, Bittinger MA, Su SM, Fantin VR. Cancer-associated IDH mutations: biomarker and therapeutic opportunities. *Oncogene*. 2010 Dec 9;29(49):6409-17. doi: 10.1038/onc.2010.444. Epub 2010 Oct 25. PMID: 20972461.
5. Kizilbash SH, Giannini C, Voss JS, Decker PA, Jenkins RB, et al. The impact of concurrent temozolomide with adjuvant radiation and IDH mutation status among patients with anaplastic astrocytoma. *J Neurooncol*. 2014 Oct;120(1):85-93. doi: 10.1007/s11060-014-1520-4. Epub 2014 Jul 4. PMID: 24993250; PMCID: PMC4229369.
6. Popovici-Muller J, Lemieux RM, Artin E, Saunders JO, Salituro FG, et al. Discovery of AG-120 (ivosidenib): A First-in-Class Mutant IDH1 Inhibitor for the Treatment of IDH1 Mutant Cancers. *ACS Med Chem Lett*. 2018 Jan 19;9(4):300-305. doi: 10.1021/acsmchemlett.7b00421. PMID: 29670690; PMCID: PMC5900343.
7. Okoye-Okafor UC, Bartholdy B, Cartier J, Gao EN, Pietrak B, et al. New IDH1 mutant inhibitors for treatment of acute myeloid leukemia. *Nat Chem Biol*. 2015 Nov;11(11):878-86. doi: 10.1038/nchembio.1930. Epub 2015 Oct 5. PMID: 26436839; PMCID: PMC5155016.
8. Mellinghoff IK, Penas-Prado M, Peters KB, Burris HA 3rd, Maher EA, et al. Vorasidenib, a Dual Inhibitor of Mutant IDH1/2, in Recurrent or Progressive Glioma: Results of a First-in-Human Phase I Trial. *Clin Cancer Res*. 2021 Aug 15;27(16):4491-4499. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-0611. Epub 2021 Jun 2. PMID: 34078652; PMCID: PMC8364866.
9. de la Fuente MI, Colman H, Rosenthal M, Van Tine BA, Levacic D, et al. Olutasidenib (FT-2102) in patients with relapsed or refractory IDH1-mutant glioma: A multicenter, open-label, phase Ib/II trial. *Neuro Oncol*. 2023 Jan 5;25(1):146-156. doi: 10.1093/neuonc/noac139. PMID: 35639513; PMCID: PMC9825299.
10. Alshiekh Nasany R, de la Fuente MI. Therapies for IDH-Mutant Gliomas. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2023 May;23(5):225-233. doi: 10.1007/s11910-023-01265-3. Epub 2023 Apr 15. PMID: 37060388; PMCID: PMC10182950.